9. INFLAMAȚIA

Inflamația este un proces patologic tipic, un răspuns la leziunea celulelor de orice etiologie, orientat spre diminuarea acțiunii și eliminarea din organism a factorului patogen, delimitarea leziunii, lichidarea structurilor lezate și înlocuirea lor cu structuri viabile. Inflamația se caracterizează printr-un complex stabil de reacții vasculo-tisulare – alterația, reacții vasculre, exsudația, emigrația celulelor sanguine, infiltrația și proliferarea celulară, regenerarea.

9.1. Etiologia și patogenia inflamației

Etiologia. Inflamația poate fi provocată de numeroși factori, proprietatea generală a cărora este capacitatea de a altera structurile organismului (celule, substanța acelulară,) și de a modifica homeostazia antigenică a acestuia.

Factorii cauzali ai inflamației se numesc *factori flogogeni*. Factorii flogogeni pot fi atât exogeni, cât și endogeni. Din *cauzele exogene* fac parte factorii patogeni mecanici, fizici, chimici, biologici (substanțe și ființe ce conțin informație străină organismului dat). Cauze *endogene* sunt dereglările metabolice (depuneri de săruri, colesterol), acțiunea enzimelor digestive , substanțelor biologic active, autoantigenele, defectele congenitale.

Patogenia. Mecanismele generale de desfășurare a reacției inflamatorii sunt determinate genetic, ceea ce presupune un oarecare stereotipism în evoluția inflamației cu unele modulații determinate de specificul factorului etiologic, specia biologică, particularitățile individuale ale organismului și ale organului, în care se dezvoltă inflamația.

Inflamația prezintă un proces patologic tipic cu reacții inițiate și menținute de substanțe biologic active care se eliberează, se activizează sau se sintetizează în momentul acțiunii lezante a factorului patogen. Factorul patogen provoacă leziuni la nivel celular, declanșând inflamația, care evoluează ca un proces stereotip în virtutea legilor determinate genetic.

Procesele patogenetice principale ale inflamației sunt:

a) *alterația* – leziunea țesuturilor;

b) eliberarea, activarea sau sinteza de substanțe biologic active promovatoare ale inflamației (*mediatori ai inflamației);*

c) *reacțiile vasculare* – ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vasculară;

d) *exsudația* – extravazarea lichidului, edemul inflamator;

e) *emigrarea celulelor sanguine și infiltrarea* organului inflamat cu neutrofile, eozinofile, limfocite, monocite;

f) *proliferarea celulelor* de origine mezenchimală;

g) regenerarea.

Alterația în procesul inflamator. *Alterația* (leziune, distrucție) este orice modificare persistentă a structurii celulelor și elementelor acelulare ale țesuturilor și organelor însoțite de dereglarea funcțiilor acestora. În procesul inflamator alterația inițială este provocată de acțiunea factorului nociv și se numește *alterație primară.* Pe parcursul dezvoltării procesului inflamator, alterația poate fi și consecință a acțiunii factorilor patogenetici – *alterația secundară.* Suma acestor două procese de alterație constituie *alterația totală* în procesul inflamator.

Factorii patogeni biologici provoacă inflamația printr-un mecanism complex care depinde de patogenitatea de specie și agresivitatea (virulența) individuală a microorganismului.

Din factorii de agresivitate, prin intermediul cărora microorganismele produc alterație, fac parte:

a) enzimele bacteriene cu ajutorul cărora bacteriile scindează substanțele constituente ale macroorganismului până la compuși asimilabili (de ex., hialuronidaza depolimerizează acidul hialuronic până la tetra- și dimeri, elastaza și colagenaza dezintegrează fibrele respective);

b) agresinele – substanțe care inhibă reacțiile de protecție ale gazdei (supresorii celulelor imunocompetente, inhibitorii fagocitozei, antifaginele, care inhibă activitatea bacteriofagilor ș. a.);

c) liganzii nespecifici de pe membrana microorganismului sau fragmentul constant al imunoglobulinelor (Fc) fixate specific

pe membrana microorganismului activizează complementul cu distrucția celulelor prin acțiunea factorilor activi C7–C9 ai complementului.

Alterația are diferite forme morfopatologice. Astfel, *alterația celulară* se manifestă prin diferite procese tipice: leziuni celulare, diverse forme de distrofie celulară (proteică, lipidică, hidrică), necrobioză (procesul reversibil de peire a celulei), necroză (necrobioza finalizată cu moartea celulei).

Alterația structurilor acelulare se manifestă prin depolimerizarea acidului hialuronic din țesutul conjunctiv, intumescența fibrinoidă și mucoidă, dezorganizarea fibrelor elastice și colagenice.

Alterația microvaselor se rezumă la dereglarea integrității peretelui vascular, extravazarea lichidului intravascular, diapedeza eritrocitelor, hemoragii, dereglarea metabolismului transcapilar, dereglări microcirculatorii (stază capilară, sludge, tromboză, limfostază și coagularea intracapilară a limfei), dereglări reologice ș.a.

Alterația structurilor nervoase (receptori, terminații aferente, fibre nervoase, neuroni intramurali) antrenează dereglări ale integrării nervoase a organismului (paralizia musculaturii netede a organelor și a vaselor sanguine, dereglări trofice, eliberarea locală a mediatorilor cu efectele respective).

Alterația secundară. Printre efectele succesive declanșate de alterația primară sunt atât fenomene fiziologice (de protecție, compensatoare, reparative), cât și patologice. Totalitatea de fenomene patologice distructive declanșate de alterația primară se numesc *alterație secundară*.

Cauzele și mecanismele patogenetice ale alterației secundare sunt următoarele:

1) modificările fizico-chimice ale microecologiei în focarul inflamator – acidoza intercelulară, hiperconcentrația de ioni de potasiu, hiperosmia și hiperonchia, hiperhidratarea spațiului interstițial – provoacă modificări structurale și dereglări metabolice și funcționale la nivelul celulelor din zona inflamată;

2) neurotransmițătorii eliberați din structurile nervoase alterate (acetilcolina, noradrenalina) conduc la spasmul vascular, dilata-

rea paralitică şi modificările respective hemodinamice, limfodinamice, histotrofice;

3) produsele metabolismului dereglat şi substanţele cu activitate biologică – polipeptidele, aminele biogene (histamina, serotonina) – mediază efecte specifice vasogene;

4) produsele dezintegrării celulare – enzimele proteolitice, lipolitice, glicolitice, enzimele ciclului acizilor tricarbonici – provoacă scindarea substraturilor specifice;

5) dereglările circulaţiei sanguine în focarul inflamator (hiperemia arterială şi venoasă, staza, tromboza) condiţionează dereglări microcirculatorii, reologice, hiperpermeabilitatea vaselor, dereglări metabolice, trofice şi funcţionale.

Efectele alterative secundare se asociază la cele primare constituind alteraţia sumară. De menţionat că deseori alteraţia secundară depăşeşte volumul alteraţiei primare provocate de acţiunea directă a factorului patogen.

Mediatorii inflamaţiei prezintă numitorul comun biochimic al acţiunii diferiţilor factori etiologici, intermediarii dintre cauza inflamaţiei şi patogenia acesteia.

Mediatorii inflamaţiei sunt foarte numeroşi şi posedă acţiuni multiple, însă efectele finale ale acestora vizează următoarele obiective biologice strategice:

– protecţia organului de acţiunea factorului nociv prin diminuarea acţiunii patogene şi eliminarea acestuia din organism;

– delimitarea şi izolarea focarului de alteraţie, preîntâmpinarea expansiunii şi generalizării acestuia;

– restabilirea structurilor alterate.

– Mediatorii inflamaţiei pot fi clasificaţi în funcţie de originea acestora şi mecanismul de acţiune. În funcţie de origine, mediatorii se clasifică în mediatori *celulari,* proveniţi din diferite celule, şi mediatori *plasmatici,* proveniţi din plasma sanguină.

Mediatorii celulari sunt substanţe biologic active originare din mastocite, bazofile, leucocite neutrofile şi eozinofile, trombocite. Mediatorii originari din *bazofile şi mastocite* sunt histamina, heparina, triptaza, beta-glucozaminidaza, factorii chimiotactici ai

neutrofilelor şi eozinofilelor, leucotrienele, prostaglandinele, tromboxanul. Eliberarea mediatorilor din mastocite se produce la leziuni celulare nespecifice (mecanice, fizice, chimice).

Histamina este o diamină formată la decarboxilarea histidinei. Dilată capilarele, contractă venulele, provocând hiperemie arterială, contractă şi sferoidizează endoteliocitele, lărgind spaţiile intercelulare şi mărind permeabilitatea peretelui vascular. Posedă chimiochineză (activarea spontană nespecifică a mobilităţii leucocitelor) şi exercită efect chimiotactic specific pentru neutrofile, eozinofile, monocite, ceea ce conduce la emigrarea şi acumularea acestor celule în focarul inflamator cu formarea de infiltrat celular.

Heparina – mucopolizaharid acid, principalul factor anticoagulant natural cu acţiune directă.

Triptaza – enzimă care activizează pe cale alternativă complementul prin scindarea fragmentului C_3 cu formarea de fragmente C_{3b} şi C_{3a} şi activarea ulterioară a fragmentelor C_7, C_8 şi C_9.

Beta-glucozaminidaza – scindează glucozaminele din substanţa fundamentală acelulară a ţesutului conjunctiv mărind permeabilitatea matricei intercelulare.

Factorii chimiotactici ai neutrofilelor şi eozinofilelor contribuie la emigrarea leucocitelor polimorfonucleare din patul vascular în focarul inflamator, unde acestea exercită funcţiile lor specifice de fagocitoză şi detoxicare.

Toţi aceşti mediatori celulari sunt presintetizaţi, depozitaţi în granulele intracelulare şi eliberaţi în formă activă în momentul acţiunii factorului patogen prin exocitoză cu degranularea celulelor. Există şi mediatori celulari sintetizaţi de mastocite şi bazofile chiar în momentul stimulării lor de către factorul patogen sau produsele alteraţiei celulare. Din aceştia fac parte *prostaglandinele, leucotrienele şi interleukinele.*

Efectul biologic al prostaglandinelor constă în activarea proceselor celulare – proliferarea celulară, producerea limfokinelor, formarea rozetelor de către limfocitele B, sinteza anticorpilor, acţiunea asupra musculaturii netede, plachetelor, leucocitelor.

Tromboxanii TxA_2 şi TxB_2 stimulează agregarea plachetară, posedă proprietăţi chimiotactice şi stimulează fagocitoza, sinteza de ADN şi ARN, fibroblaştii, posedă acţiune vaso- şi bronhoconstrictoare.

Prostaciclina PGI_2 posedă efecte vasodilatatoare, permeabilizante, stimulează proliferarea fibroblaştilor, produce hiperalgie.

Activitatea biologică a *leucotrienelor* este diversă: astfel LTB_4 posedă chimiotactism pentru leucocitele polimorfonucleare, complexul LTC_4 + LTD_4 reprezintă substanţa cu acţiune lentă a anafilaxiei (SRS-A – *slow-reacting substance of anaphylaxis*), care provoacă bronhospasmul în reacţiile pseudoalergice.

Interleukinele (IL) fac parte din grupul citokinelor (TNFα – *tumor necrosis factor*, IL1,2, IL–6, IL–8) şi sunt sintetizate de mastocite de rând cu alte celule – macrofagi, limfocite T, celule endoteliale. *Interleukina-1*(IL–1) este un pirogen endogen, activizează limfocitele T şi secreţia de «limfokine inflamatorii», stimulează producerea IL–2 de către T-helperi, activizează neutrofilele, are acţiune procoagulantă, sporeşte afinitatea endoteliului pentru polimorfonucleare (PMN) şi suscită migrarea acestora, activizează creşterea şi diferenţierea limfocitelor B, este o mitogenă fibroblastică, activizează osteoclaştii.

Efecte finale ale mediatorilor mastocitari sunt:

– dilatarea arteriolelor, capilarelor şi venulelor cu mărirea debitului sanguin şi debitului leucocitar prin vasele organului inflamat;

– mărirea permeabilităţii peretelui vascular, care facilitează diapedeza transvasculară a leucocitelor;

– chimiochineza şi chimiotactismul, care stimulează mobilitatea leucocitelor şi migrarea acestora în focarul inflamator;

– agregarea trombocitelor, hemo- şi limfocoagularea, hemostaza şi limfostaza cu micşorarea efluxului sanguin şi limfatic din focarul inflamator şi minimalizarea pericolului diseminării factorului patogen în afara focarului inflamator;

– imobilizarea şi reţinerea leucocitelor emigrate în focarul inflamator, unde acestea efectuează fagocitoza;

– stimularea proliferării celulelor de origine mezenchimală în focarul inflamator.

Mediatorii originari din *leucocitele neutrofile* sunt enzimele lizozomale şi produşii bactericizi formaţi pe căile oxigendependente şi oxigenindependente şi care realizează devitalizarea intracelulară a microbilor.

Din enzimele lizozomale leucocitare fac parte: *enzimele glicolitice* – glucozaminidaza, galactozidaza, glucuronidaza, fucozidaza, hialuronidaza, lizozimul, neuraminidaza; *enzimele proteolitice* – arilamidaza, catepsinele, colagenaza, elastazele, histonazele; *enzimele lipolitice* – lipazele acide, colesterolesteraza, fosfolipaza A_1 şi A_2, nucleotidazele (ARN-aza şi ADN-aza); diverse enzime – fosfataza acidă, mieloperoxidaza, peroxidazele, fosfodiesterazele.

Produşii bactericizi *oxigendependenţi* se formează în fagocite la activizarea procesului intracelular de reducere a oxigenului molecular. În urma reacţiei se formează anionul superoxid (O^-_2), peroxidul de hidrogen (H_2O_2), oxigenul singlet ($^1O_2$), radicalul hidroxil (OH^-), halogenaţii (OCl^-). Aceste produse posedă nu numai activitate bactericidă, ci şi acţiune alterativă nespecifică asupra celulelor.

Din produşii bactericizi *oxigenindependenţi* o importanţă majoră au enzimele lizozomale, proteinele cationice, care alterează membrana celulelor microorganismului, lizozimul (muramidaza), care scindează acidul muraminic din componenţa mucoproteinelor peretelui celulei microbiene, lactoferina, care asociază fierul necesar pentru activitatea vitală a microorganismelor, exercitând astfel efect bacteriostatic.

Mediatorii eozinofilici includ:

– proteinele cationice şi proteina bazică principală cu acţiune directă antiparazitară;

– peroxidaza (scindează peroxidul de oxigen până la apă şi oxigen atomar, iar în prezenţa halogenilor formează OCl^-);

– histaminaza (dezaminează oxidativ histamina), arilsulfataza (inactivează leucotrienele);

– fosfolipaza D (inactivează factorul activator al trombocitelor).

Mediatorul *trombocitar* principal este *serotonina* depozitată şi eliberată la agregarea trombocitelor. Serotonina este o monoamină care provoacă spasmul arteriolelor şi al musculaturii netede din organele interne, măreşte permeabilitatea vaselor.

Mediatorii *limfocitari* sunt secretaţi de către limfocitele sensibilizate de antigen şi poartă denumirea generică de *limfokine*. Din acestea fac parte: factorul mitogen, care stimulează în mod nespecific proliferarea limfocitelor nesensibilizate de antigen; factorul hiperpermeabilităţii peretelui vascular; limfocitotoxina, care posedă activitate citotoxică directă; factorul inhibitor al emigrării macrofagilor, care imobilizează macrofagii emigraţi în ţesuturi, fixându-i în focarul inflamator.

Mediatorii umorali ai inflamaţiei provin din lichidele mediului intern, unde preexistă sub formă de predecesori inactivi.

Sistemul complementului. În procesul inflamator complementul poate fi activat de către microorganism la primul contact cu macroorganismul sau prin intermediul complexelor imune la contactul repetat cu macroorganismul imunizat. În urma activării complementului se formează substanţe biologic active cu un spectru larg de efecte – vasogene, chimiotactice, activatori de alte celule şi substanţe biologic active.

În procesul activizării sistemului complementului se formează substanţe biologic active cu rol de mediatori inflamatori, care cresc permeabilitatea vasculară şi produc edem, degranulează mastocitele, eliberează histamina şi enzimele lizozomale din mastocite, produc contracţie musculară, opsonizează bacteriile. Fragmentele C_5-C_8 activate polimerizează fragmentul C_9 cu formarea complexului de atac al membranei – structuri tubulare, care se inserează în membrana celulei-ţintă formând pori transmembranari permeabili pentru ioni şi apă cu citoliza osmotică.

Activizarea *sistemului hemocoagulant* rezultă cu formarea de trombină, fibrină şi coagularea sângelui.

Sistemul fibrinolitic este reprezentat în plasma sanguină prin precursorul plasminei – plasminogena, care poate fi activată de streptokinaza bacterială, urokinaza sintetizată de rinichi, tripsina plasmatică, trombină. Rezultatul activizării sistemului fibrinolitic este depolimerizarea fibrinei şi dezintegrarea trombului.

Sistemul kininelor plasmatice include substanţe cu masa moleculară mică (kinine), principală fiind bradikinina. Bradikinina formată în focarul inflamator dilată vasele sanguine, accelerează hemodinamica şi debitul sanguin, provoacă senzaţia de durere (probabil, prin intermediul serotoninei), contractă musculatura netedă a organelor interne, provoacă hipotensiune arterială sistemică, accelerează respiraţia externă.

Aşadar, în urma acţiunii factorului flogogen, în ţesutul alterat are loc eliberarea, sinteza şi activizarea mediatorilor inflamaţiei, care declanşează procesele ulterioare din focarul inflamator: reacţiile vasculare, reacţiile celulare mezenchimale, regenerarea.

Reacţiile vasculare în procesul inflamator. Sub acţiunea mediatorilor enumeraţi mai sus în focarul inflamator se dezvoltă succesiv o serie de reacţii vasculare, cu o manifestare maximă în anumite perioade ale procesului inflamator. Din reacţiile vasculare inflamatorii şi fenomenele asociate fac parte: ischemia, hiperemia arterială, hiperemia venoasă, staza, hiperpermeabilitatea vaselor, exsudaţia, agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboza, limfostaza, diapedeza şi emigrarea leucocitelor.

Ischemia prezintă o reacţie vasculară de scurtă durată (uneori lipseşte) declanşată imediat după acţiunea factorului flogogen. Este consecinţa acţiunii directe a factorului nociv sau a eliberării mediatorilor vasoconstrictori (noradrenalina) din structurile nervoase distruse.

Hiperemia arterială se instalează în urma ischemiei. Este limitată de arealul ţesutului inflamat şi are importanţă crucială în geneza reacţiilor vasculare şi tisulare ulterioare. Importanţa biologică a hiperemiei arteriale inflamatoare este preponderent benefică. Debitul sanguin crescut asigură ţesutului inflamat condiţii trofice optime, ceea ce sporeşte rezistenţa la acţiunea factorului pato-

gen şi creează premise pentru procesele reparative. Un alt efect benefic al hiperemiei arteriale este afluxul abundent şi acumularea în vasele ţesutului inflamat a leucocitelor, care ulterior vor asigura eliberarea de mediatori ai inflamaţiei, fagocitoza, infiltraţia celulară, proliferarea şi regenerarea. Hiperemia arterială poate avea şi consecinţe nefavorabile, exprimate prin hemoragii din vasele dilatate, răspândirea din focarul inflamator în organism a substanţelor biologic active şi toxice cu efecte generalizate, diseminarea germenului patogen şi apariţia focarelor inflamatoare secundare.

Hiperemia venoasă inflamatoare rezultă din evoluţia hiperemiei arteriale. Manifestări ale hiperemiei venoase sunt îngreuna - rea refluxului sângelui, supraumplerea cu sânge a venulelor, încetinirea fluxului sanguin, hipoxia, reducerea proceselor oxidative şi intensificarea celor anaerobe, hipotroficitatea, reducerea potenţialului de protecţie şi de reparaţie al ţesutului, hipercapnia, acidoza metabolică, edemul.

Prestaza şi *staza* sanguină sunt rezultatul evoluţiei hiperemiei venoase şi au o patogenie mixtă – staza venoasă şi staza capilară. La etapa de prestază se observă mişcări pulsatile şi pendulare ale sângelui în capilare, iar în stază – oprirea hemocirculaţiei în capilare, postcapilare şi venule. Staza de lungă durată induce agregarea intravasculară a celulelor sanguine, tromboză, microhemoragii, dereglări metabolice hipoxice, leziuni celulare hipoxice şi acidotice, distrofii şi necroză.

Importanţa biologică a hiperemiei venoase, prestazei şi stazei constă în crearea condiţiilor necesare pentru ieşirea din vas şi acumularea în focarul inflamator a substanţelor biologic active şi a celulelor sanguine. Staza sanguină şi limfostaza reduc de asemenea drenajul pe cale hematogenă şi astfel izolează focarul inflamator, preîntâmpinând generalizarea procesului inflamator. Consecinţele negative constau în deteriorarea troficei tisulare extinderea şi aprofundarea alteraţiei secundare.

Efectele finale ale reacţiilor vasculare sunt acumularea în focarul inflamator al celulelor de origine mezenchimală cu funcţie

de protecție, trofică și de reparație, localizarea procesului inflamator și reducerea riscului diseminării factorului patogen.

Exsudația în focarul inflamator. *Exsudația* (edemul inflamator) reprezintă extravazarea lichidului intravascular în spațiile interstițiale sau în cavitățile seroase. În funcție de compoziție, deosebim câteva forme de exsudat: seros, fibrinos, hemoragic, purulent, putrid.

Exsudatul seros conține până la 3% proteine cu masa moleculară mică (predominant albumine), puține leucocite neutrofile, care determină și proprietățile fizice ale acestui exsudat – viscozitate mică (consistență apoasă), fluiditate (se scurge ușor), transparență.

Exsudatul fibrinos conține proteine cu masa moleculară mare (globuline) și fibrinogen, ultimul fiind transformat în fibrină, ceea ce provoacă coagularea exsudatului. Este de consistență gelatinoasă, se fixează pe structurile tisulare, împiedicând drenajul.

Exsudatul hemoragic se formează la mărirea exagerată a permeabilității vaselor. Conține eritrocite ieșite din vase prin diapedeză și care atribuie exsudatului aspectul caracteristic.

Importanța biologică a exsudatului nu este univocă: exsudatul conține, pe de o parte, mediatori inflamatori, care întrețin inflamația, factori de protecție specifici și nespecifici (anticorpi, fagocite, limfocite sensibilizate, complement, lizozim), iar pe de altă parte enzime proteolitice, fragmente de complement activat, factorul Hagemann care provoacă alterația secundară a țesuturilor.

Emigrarea leucocitelor reprezintă ieșirea acestora din patul vascular în spațiul interstițial. Chimiotactismul (din gr. *chemei* – chimie, *taxis* – tropism) este forța motrică care suscită emigrarea leucocitelor sanguine și deplasarea acestora în focarul inflamator. Cauza accelerării și intensificării procesului de emigrare a leucocitelor din patul vascular în interstițiu sunt mediatorii din focarul inflamator – substanțele chimiotactice de origine celulară, umorală și microbiană.

Din substanțele chimiotactice celulare fac parte: factorul chimiotactic al neutrofilelor și factorul chimiotactic al eozinofilelor, histamina, enzimele lizozomale, limfokinele ș.a. Substanțe chi-

miotactice umorale sunt fragmentele complementului activat C_{3a}, C_{4a}, C_{5a}, plasmina. Substanțe chimiotactice bacteriene sunt endotoxinele bacteriene, glucidele, glicolipopeptidele, nucleoproteinele, polipeptidele, aminoacizii.

În procesul inflamator se observă o anumită succesivitate în emigrarea leucocitelor: granulocite – monocite – limfocite. Emigrarea leucocitelor reprezintă un proces selectiv, dependent de natura și concentrația chimioatractanților în focarul inflamator și de gradul de expresie pe membrana leucocitelor a receptorilor pentru chimioatractanții respectivi. Din această cauză, compoziția celulară a exsudatului nu este aceiași în toate cazurile, fiind în relație cu factorul patogen și caracterul inflamației. Astfel, în inflamația provocată de coci emigrează preponderent neutrofilele, rezultând formarea puroiului (de ex., în inflamația purulentă provocată de cocii piogeni). Leucocitele emigrate în focarul inflamator asigură protecția nespecifică, fagocitoza, reacții imune specifice.

Fagocitoza reprezintă procesul de înglobare și digerare intracelulară a particulelor străine. Ea este efectuată de două clase de leucocite – leucocite polimorfonucleare (neutrofile, care fagocitează microorganisme) și eozinofile (fagocitează complecșii antigen-anticorp), numite de asemenea microfagi, și leucocite mononucleare (macrofagi), care fagocitează bacterii și protozoare apte să supraviețuiască în macrofagi.

Procesul fagocitozei parcurge câteva stadii. *Apropierea fagocitului de obiectul fagocitozei* se efectuează prin chimiochineza nespecifică și chimiotactismul specific (factorii chimiotactici ai neutrofilelor și eozinofilelor, complementul activat, histamină, endotoxine).

Adeziunea (alipirea) microorganismului de membrana fagocitului se efectuează fie în baza mecanismelor nespecifice (surplusul de ioni pozitivi în focarul inflamator, mărirea hidrofiliei coloizilor tisulari).

Adeziunea activează membrana fagocitului, iar ulterior și sistemul actin-miozinic, ceea ce induce formarea de pseudopodii. Interacțiunea consecutivă a receptorilor de pe membrana fagocitului

cu microorganismul conduce la învelirea acestuia cu un fragment de membrană şi înglobarea în citoplasma fagocitului, formând *fagosomul* – corpul fagocitat învelit de un fragment de membrană a fagocitului. În citoplasma fagocitului fagosomul se contopeşte cu granulele intracelulare ale fagocitului, formând o structură nouă – *fagolizozomul*. În interiorul fagolizozomului germenele patogen este devitalizat şi anihilat prin mecanisme oxigendependente (O^-_2, $^1O_2$, OH^-, Cl^-, OCl^-) sau oxigenindependente (proteinele cationice, acidoza, lizozimul enzimele proteolitice). În finala acestei etape reziduurile indegradabile ale microorganismului sunt exocitate.

Proliferarea şi regenerarea în focarul inflamator. Etapa a treia a procesului inflamator include proliferarea şi restabilirea integrităţii structurilor inflamate prin regenerare.

Proliferarea reprezintă multiplicarea şi acumularea în focarul inflamator a celulelor de origine mezenchimală. Proliferarea se efectuează din câteva surse celulare. Una din surse sunt celulele stem hematopoietice. Emigrând din sânge acestea dau naştere unui număr mare de monocite, ce fagocitează nu numai microorganismele, ci şi celulele proprii moarte. A doua sursă sunt celulele emigrate din patul vascular – monocitele, limfocitele T şi B, plasmocitele. Concomitent în focarul inflamator proliferează şi fibroblaştii locali, celulele cambiale epiteliale.

Regenerarea este procesul de restabilire a integrităţii structurilor alterate în focarul inflamator (regenerarea). Depinde direct de volumul distrucţiilor şi de capacităţile regenerative ale organului lezat. În funcţie de aceste condiţii, restabilirea poate fi completă sau incompletă.

Modificările generale din organism în inflamaţie. Ca şi orice proces patologic, inflamaţia îmbină modificări locale şi generale. Se poate stipula că inflamaţia este un proces patologic predominant local asociat de modificări generale. Modificările generale apar prin mecanismele tipice de generalizare: neuro-reflex, limfo- şi hematogen, prin continuitate şi prin pierderea funcţiei organului lezat. Complexul de reacţii generale declanşate de procesul inflamator întruneşte *reacţia fazei acute*. Procesul inflamator

provoacă şi modificări în sistemul imun, demarând reacţii imune de tip umoral şi celular, hipersensibilitate de tip imediat sau întârziat, procese autoimune.

Durerea, care însoţeşte permanent inflamaţia, provoacă stres psiho-emoţional cu spectrul caracteristic de reacţii neuro-vegetative, endocrine, metabolice.

Microorganismele şi produsele activităţii lor vitale, substanţele din componenţa lor (pirogenele primare exogene), produsele alteraţiei celulare (pirogenele primare endogene) provoacă *febră.*

Mediatorii inflamaţiei provoacă leucocitoză (sau leucopenie), modificări ale spectrului proteic plasmatic (cu predominarea fra-cţiilor globulinice, în special a fracţiei de gama-globuline), diseminarea microorganismelor cu septicemie, focare inflamatoare secundare metastazice în organele distanţate de focarul primar, dereglări ale coagulabilităţii sângelui (coagularea intravasculară diseminată), şoc endotoxic etc.

Deşi reacţiile generale ale organismului sunt sinergiste cu procesul inflamator local şi destinate unui scop unic – anihilarea factorului patogen şi restabilirea homeostaziei, uneori acestea au şi consecinţe patologice (reacţii alergice şi autoimune, soc endotoxic, coagularea intravasculară diseminată).

9.2. Particularităţile procesului inflamator în organele cavităţii bucale

Printre cauzele inflamaţiei paradonţiului prioritatea aparţine stafilococilor. În prezent se consideră că rolul decisiv în patogenia inflamaţiei paradonţiului revine nu atât activităţii biologice a microorganismelor, cât răspunsului imunologic al organismului.

Schema participării microorganismelor la dezvoltarea procesului inflamator în parodont poate fi prezentată astfel: agenţii infecţioşi elimină toxine bacteriene (lipopolizaharide, acizi lipoteihoici, muramil, dipeptid ş.a.), care activizează osteoclaştii. Neutrofilele, trombocitele, monocitele şi macrofagele atrase în focarul inflamator elimină prostaglandine, care pot activiza direct osteo-

claştii. Limfocitele activizate de microorganism de asemenea secretă un factor osteoclast-activator. Totalitatea factorilor locali şi sistemici conduc la dezvoltarea parodontitei cu modificări distructive şi resorbţia ulterioară a ţesutului osos.

Sistemul complementului participă de asemenea la inflamaţia parodonţiului, la distrugerea microflorei cavităţii bucale cu formarea complexului citotoxic. În urma activizării complementului se formează hemoatractanţi pentru neutrofile şi macrofage, necesare pentru fagocitoza complexelor imune din focarul inflamator.

La protecţia tisulară în gingivite participă neutrofilele nesegmentate, macrofagele, mastocitele, eozinofilele, bazofilele. În inflamaţia acută sunt antrenate preponderent fagocitele active – neutrofilele.

Afecţiunile gingivale în debutul parodontitei se manifestă prin formarea unui infiltrat, preponderent limfocitar şi macrofagal. Limfocitele elaborează limfokine, care permit migrarea în ţesuturile parodonţiului a macrofagelor, neutrofilelor, fibroblaştilor, ce aderă la epiteliu şi produc inflamaţie, care ulterior se răspândeşte spre rădăcina dintelui.

10. PROCESELE IMUNOPATOLOGICE ÎN ORGANELE CAVITĂŢII BUCALE

10.1. Caracteristica generală a reacţiilor alergice

Alergia (hipersensibilitatea) este sensibilitatea şi reactivitatea exagerată şi calitativ modificată a organismului la substanţele de natură antigenică şi haptenică, care au la bază reacţii imunologice (umorale şi/sau celulare) asociate de leziuni celulare, inflamaţie, necroză.

Reacţiile alergice conţin în patogenia lor două tipuri de procese imunologice – umorale şi celulare. Reacţiile alergice care au la bază reacţii imune umorale reprezintă *hipersensibilitatea de tip imediat*; iar cele ce se bazează pe reacţii imune celulare – *hipersensibilitatea de tip întârziat*.

Clasificarea patogenică a.reacţiilor alergice Coomb's şi Gell:

tipul I – *reacţii anafilactice* (schema: alergen liber + anticorpi fixaţi) – anticorpii de clasa IgE (parţial IgG4) fixaţi pe membrana bazofilelor şi mastocitelor interacţionează cu antigenul din umorile organismului (sânge, limfă, lichid interstiţial) cu degranularea acestora şi eliberarare substanţelor biologic active;

tipul II – *reacţii citotoxice (citolitice)* (schema: alergen fixat + anticorpi liberi) – antigenul este parte componentă a membranei celulare (de ex., izoantigenele eritrocitare) sau reprezintă substanţe medicamentoase asociate de membrana eritrocitului, leucocitului, trombocitului, iar anticorpii (IgG sau IgM) circulă liber în umorile organismului; interacţiunea are loc pe suprafaţa membranei celulelor proprii purtătoare de antigen, iar efectul patologic constă în distrucţia celulelor proprii;

tipul III – *reacţii de tipul Arthus (imunocomplecşi circulanţi)* (schema: alergen liber + anticoꝛpi liberi) – atât antigenul, cât şi anticorpii (IgG şi IgM) circulă în umorile organismului; are loc formarea de complexe imune care de asemenea circulă liber, alterând endoteliul şi membrana bazală a microvaselor;

tipul IV – *reacţii alergice de tip întârziat* (schema: alergen + limfocite T sensibilizate) – de tipul reacţiei tuberculinice, rejetului transplantului de organ; are loc reacţia imunologică de tip celular – interacţiunea directă dintre limfocitele T sensibilizate de alergenii din componenţa micobacteriei sau a transplantului; eliminarea alergenului se efectuează nemijlocit de limfocitele T efectoare;

tipul V – *reacţie de tip stimulator* (schema: receptori celulari + anticorpi liberi) – autosensibilizarea condiţionată de anticorpi; antigenii sunt receptorii membranari ai celulelor proprii; anticorpii circulă liber în lichidele organismului; interacţiunea are loc pe membrana celulelor purtătoare de receptori, iar efectul patologic constă în activizarea receptorilor şi a funcţiei specifice a celulei.

Caracteristica alergenilor. Substanţele de natură antigenică şi haptenică, care declanşează reacţii alergice, se numesc alergeni.

Alergenii sunt aceieaşi antigeni care, însă, provoacă nu reacţii fiziologice imune, ci reacţii patologice alergice.

Clasificarea alergenelor.

În funcţie de origine se deosebesc:

a) *alergeni exogeni* – rezidă în mediul ambiant, de unde pătrund în organism. La ele se referă: alergeni de menaj, infecţioşi, medicamentoşi, vegetali, industriali ş. a.

b) *alergeni endogeni* – substanţe din compoziţia organismului (autoalergeni).

Structura chimică a alergenilor poate fi foarte variată. Pot fi proteine simple sau compuse, nucleoproteide etc. *Alergenul complet* poate provoca reacţii alergice de sine stătător, iar cei *incompleţi*, de ex. naptenele doar în asociere cu proteinele organismului, formând *antigeni conjugaţi.*

Alergenii pătrund în organism pe cale parenterală (subcutană, intramusculară, intravenoasă cu scop terapeutic sau profilactic); pe cale aerogenă (provoacă boli alergice ale aparatului respirator – rinită, astm bronşic ş. a.); pe cale perorală, enterală (provoacă în primul rând reacţii alergice în aparatul digestiv, însă, străbătând barierele naturale, pătrund în mediul intern afectând şi alte organe); transcutan şi transmucosal (provoacă reacţii alergice locale-stomatite toxico-alergice, medicamentoase).

În patogenia tuturor reacţiilor alergice se evidenţiază trei stadii: stadiul imunologic (sau sensibilizarea), stadiul patochimic (formarea mediatorilor alergiei) şi stadiul fiziopatologic (manifestările clinice).

10. 2. Reacţiile alergice tip I

Reacţiile alergice de tipul I (anafilactice, mediate de IgE) apar la administrarea parenterală repetată a proteinelor heterogene (vaccinuri, seruri hiperimune, proteine vegetale sau animale).

I. Stadiul imunologic. În acest *stadiu (de sensibilizare)* au loc procese imunologice care finalizează cu sinteza de imunoglobuline IgE de către plasmocitele derivate din limfocitele B activate de

alergen. Astfel, în reacţiile alergice de tip imediat organismul sensibilizat se deosebeşte de cel nesensibilizat doar prin prezenţa imunoglobulinelor specifice alergenului, fixate pe mastocite şi bazofile. Organismul poate fi sensibilizat activ şi pasiv.

Sensibilizarea activă apare la stimularea antigenică a organismului cu participarea propriului sistem imun şi se caracterizează prin anumite particularităţi :

- apare la administrarea dozelor mici de antigen;
- depinde de imunogenitatea (alergogenitatea) alergenului;
- primele semne ale sensibilizării (anticorpi specifici - IgE şi IgG4) apar peste 4–5 zile după administrarea dozei sensibilizante;
- maximumul sensibilizării apare la a 12-a – a 14-a zi cu atenuarea ulterioară a intensităţii sensibilităţii;
- durata maximă de persistenţă a stării de sensibilizare poate fi pe viaţă, graţie memoriei imunologice;
- intensitatea sensibilizării poate fi mărită prin administrarea repetată a alergenului;
- intensitatea sensibilizării poate fi atenuată (hiposensibilizarea) prin imunosupresie.

Expresia maximă a reacţiilor alergice se observă în regiunea porţilor de pătrundere a alergenului – cavitatea bucală, tractul digestiv, aparatul respirator, organele urogenitale, conjunctiva ochiului, pielea.

Sensibilizare pasivă se obţine experimental prin transferul de imunoglobuline de la animalul sensibilizat activ animalului nesensibilizat (care nu a contactat cu alergenul în cauză). Particularităţile sensibilizării pasive sunt:

- apare deja peste 2–4 ore după transferul de Ig (timpul necesar pentru fixarea acestora pe mastocite) ;
- se menţine maxim 2–4 luni (timpul catabolizării IgE transferate) ;
- nu reapare (lipsa celulelor memoriei imunologice).

Sensibilizarea poate fin numită perioada de latenţă a alergiei, deoarece, până la contactul repetat cu acelaşi alergen, nu se mani-

festă clinic şi poate fi depistată doar prin reacţii serologice, care pun în evidenţă anticorpii specifici. Această perioadă de latenţă va dura până la contactul repetat al organismului cu alergenul, care a provocat sensibilizarea. Dacă în decursul vieţii contactul repetat cu antigenul specific nu va avea loc, reacţiile alergice nu se vor manifesta clinic.

II. Stadiul patochimic demarează la interacţiunea alergenului cu IgE specifice fixate pe bazofile, mastocite, trombocite, neutrofile, monocite cu secreţia din aceste celule a substanţelor biologic active depozitate aici şi sinteza *de novo* a altor substanţe biologic active (numite *mediatori ai anafilaxiei*).

La interacţiunea alergenului cu mastocitele purtătoare de anticorpi specifici din piele, conjunctiva ochiului, mucoasa organelor digestive, respiratorii, urogenitale are loc secreţia substanţelor biologic active din aceste celule în spaţiul interstiţial şi degranularea consecutivă a celulelor. În mastocite se conţin mediatorii primari ai anafilaxiei: histamina, serotonina, heparina, factorul chimiotactic al neutrofilelor, factorul chimiotactic al eozinofilelor, factorul activant al trombocitelor ş.a.

Histamina acţionează asupra celulelor prin intermediul receptorilor H_1 şi H_2. Receptorii H_1 se conţin pe miocitele şi endoteliocitele microvasculare, iar activizarea acestora provoacă contracţia miocitelor cu spasmul postcapilarelor şi contracţia (sferoidizarea) endoteliocitelor cu lărgirea spaţiilor interendoteliale şi mărirea permeabilităţii peretelui vascular. Receptorii H_2 sunt prezenţi pe aceleaşi celule, însă efectul lor este contrar celui declanşat de receptorii H_1, şi anume: relaxarea miocitelor şi endoteliocitelor microvasculare, inhibiţia eliberării histaminei din mastocite. Din alte efecte ale histaminei face parte spasmul musculaturii netede a bronhiilor, intestinelor, uterului.

Serotonina provoacă spasmul musculaturii netede, mărirea permeabilităţii vaselor sanguine.

Heparina este un mucopolizaharid acid cu acţiune anticoagulantă, antitrombinică şi anticomplementară.

Factorul activant al trombocitelor provoacă agregarea trombocitelor şi eliberarea din acestea a serotoninei.

Factorul chimiotactic al neutrofilelor suscită emigrarea neutrofilelor din patul vascular şi acumularea lor în interstiţiu.

Factorul chimiotactic al eozinofilelor provoacă emigrarea eozinofilelor din sânge şi acumularea acestora în ţesutul, unde a avut loc interacţiunea dintre alergen şi IgE.

Mediatorii secundari sunt elaboraţi de eozinofilele şi neutrofilele atrase de factorii chimiotactici ai mastocitelor. Dintre aceştea fac parte:

– arilsulfataza A şi B din eozinofile, – hidrolizează esterii sulfurici şi inactivează leucotrienele;

– fosfolipaza eozinofilelor, – inactivează factorul activant al trombocitelor;

– histaminaza eozinofilelor, – scindează histamina;

– proteinele cationice ale eozinofilelor, – proteina bazică principală, peroxidaza, proteina cationică a eozinofilelor, care mediază reacţiile imunităţii normale antiparazitare, omoară larvele paraziţilor, iar în astmul bronşic participă în faza tardivă prin activizarea complementului şi alteraţia mucoasei bronhiilor.

A treia grupă de mediatori o constituie substanţele biologic active sintetizate *de novo* în momentul interacţiunii Ag cu anticorpii fixaţi pe celule, ceea ce conduce la activizarea fosfolipazei A2 în mastocite şi clivarea fosfolipidelor membranare cu eliberarea acidului arahidonic, care ulterior se include în două căi metabolice:

1. Calea ciclooxigenazică finalizează cu formarea prostaglandinelor (PG), tromboxanilor şi prostaciclinelor. PGF provoacă contracţia musculaturii netede asemenea acetilcolinei (în intestine, bronhii), în timp ce PGE relaxează musculatura netedă asemenea catecolaminelor. Calea ciclooxigenazică este inhibată de substanţele antiinflamatoare nesteroide (salicilaţi, indometacină ş. a.).

2. Calea lipooxigenazică rezultă sinteza leucotrienelor (LT), care provoacă spasmul musculaturii netede, intensifică secreţia lacrimală, are acţiune chimiotactică asupra eozinofilelor.

Leucocitele neutrofile, monocitele, eozinofilele şi trombocitele la interacţiunea cu alergenii eliberează din aceste celule mediatori specifici – leucotriene, factorul activator al trombocitelor, forme active de oxigen, proteine cationice, peroxidaza, serotonina.

Sub acţiunea sumară a tuturor mediatorilor eliberaţi sau formaţi în procesul reacţiei anafilactice apare inflamaţia şi alteraţia ţesuturilor, din care cauză alergia se califică ca «reacţie imunologică plus inflamaţie» sau «reacţie imunologică plus leziune».

III. Stadiul fiziopatologic al reacţiilor alergice tip I include totalitatea de efecte apărute la acţiunea substanţelor biologic active. În locul de interacţiune al alergenului cu mastocitele sensibilizate are loc:

- dilatarea capilarelor, creşterea presiunii hidrostatice intravasculare, permeabilităţii vaselor, extravazarea lichidului, formarea edemului interstiţial;
- hipersecreţia glandelor muco-nazale, inflamaţie (conjunctivită, rinită, bronhiolită, dermatită, urticarie ş.a.);
- spasmul musculaturii netede a bronhiilor, tractului gastrointestinal;
- emigraţia eozinofilelor în interstiţiu.

Din efectele generalizate mai evident sunt insuficienţa respiratorie de tip obstructiv, emfizemul pulmonar acut, hipertensiunea în circulaţia mică, insuficienţa circulatorie de tip vascular (colaps), scăderea temperaturii corpului, a coagulabilităţii sângelui, dereglări ale activităţii nervoase.

După stadiul fiziopatologic survine perioada de hiposensibilizare manifestată prin lipsa reacţiei la administrarea repetată a aceluiaşi alergen. Perioada de hiposensibilizare va dura doar o perioadă relativ scurtă de timp (câteva zile), până la restabilirea substratului alergiei – resinteza de anticorpi de către celulele memoriei imunologice, de mediatori chimici din celulele reactive, ceea ce va determina reinstalarea hipersensibilităţii organismului.

Totalitatea de fenomene generale din stadiul fiziopatologic al reacţiei alergice anafilactice constituie *şocul anafilactic*. Acesta

poate fi provocat şi de unele medicamente cu consecinţe grave, uneori fatale, ce necesită asistenţă medicală urgentă. Şocul anafilactic poate fi provocat şi de preparatele medicamentoase proteice omologe şi heterologice (seruri imune, hormoni polipeptidici – ACTH, insulină), antibiotice, îndeosebi penicilină (1 : 1000 pacienţi, cărora li se administrează parenteral penicilină), miorelaxanţi, anestezice locale, vitamine ş. a.

Mai frecvent şocul anafilactic apare la administrarea parenterală a alergenului. În acest caz reacţia alergică se dezvoltă timp de o oră (uneori imediat) după administrarea alergenului. Incidenţa cazurilor de şoc anafilactic creşte cu vârsta. La persoanele de vârstă înaintată şocul decurge mai greu, îndeosebi la asocierea patologiilor somatice (de ex., şocul anafilactic în combinaţie cu patologia cardiovasculară poate provoca sfârşit letal).

Un rol decisiv în patogenia şocului anafilactic are scăderea tonusului vascular cu colaps, creşterea permeabilităţii vasculare şi extravazarea părţii lichide a sângelui în ţesut, creşterea coagulabilităţii sângelui. Scade volumul sângelui circulant, returul venos cu instalarea insuficienţei cardiovasculare.

În şocul anafilactic mai puţin grav se constată „simptomatica prodromală": hiperemia tegumentelor, depresie sau irascibilitate, frică, cefalee pulsatilă, stenocardie, edemul Quincke, rinoree, tuse convulsivă etc. Timp de o oră se dezvoltă şi simptomele ce determină tabloul clinic ulterior al şocului: spasmul musculaturii netede a organelor (bronhospasmul, dureri spastice abdominale etc.). Manifestările spastice sunt însoţite de edeme (edemul mucoasei laringelui poate provoca asfixie, iar edemul esofagului – disfagie).

Cordul se consideră organul „ţintă" în şocul anafilactic (se constată tahicardie, stenocardie, dereglări trofice). Dereglările hemodinamice induc hipoxemie, hipercapnie şi acidoză.

În cazul insuficienţei mecanismelor homeostatice, procesul progresează, se asociază dereglările metabolismului tisular, determinate de hipoxie, şi se dezvoltă stadiul modificărilor ireversibile ale şocului anafilactic.

Unele preparate diagnostice şi profilactice (iodul, miorelaxanţii, substituenţi ai plasmei şi ai sângelui, gamaglobulinele etc.) pot provoca *reacţii pseudoalergice*. Aceste preparate determină nemijlocit eliminarea din mastocite şi bazofile a mediatorilor alergiei sau stimulează căile alternative de activare a complementului.

După şocul anafilactic se instalează perioada de hiposensibilitate. În această perioadă manifestările alergiei dispar treptat. Ulterior se produce creşterea sensibilizării organismului, iar şocul anafilactic repetat poate avea un caracter mult mai grav. În cazul şocului anafilactic „fulgerător" simptomatica prodromală lipseşte: la pacient apare colapsul cu pierderea cunoştinţei, convulsii, deseori sfârşit letal.

Consecinţele şocului anafilactic sunt: miocardita, hepatita, glomerulonefrita, vestibulopatiile, disfuncţiile SNC. În unele cazuri şocul anafilactic joacă rol de factor declanşator în patogenia bolilor latente de natură alergică sau nealergică.

10. 3. Reacţii alergice citotoxice (citolitice) tip II

Reacţiile citotoxice se caracterizează prin liza celulelor purtătoare de antigeni membranari care au iniţiat sinteza de anticorpi specifici (IgG şi IgM), iar ulterior au interacţionat cu anticorpii respectivi. Aceste reacţii au un caracter biologic de protecţie în cazul în care sunt orientate contra celulelor proprii, împovărate cu microorganisme, a celulelor mutante tumorale, contra celulelor defectuoase şi degenerescente, a celulelor genetic străine individului (de ex., contra eritrocitelor incompatibile).

Reacţiile citotoxice devin patologice atunci când sunt îndreptate contra celulelor proprii sănătoase (de ex. în reacţii autoalergice - distrucţia eritrocitelor, leucocitelor şi trombocitelor proprii, care au asociat antigeni medicamentoşi).

Reacţiile alergice de tipul II evoluează după aceleaşi etape patogenice – imunologică, patochimică şi fiziopatologică. Apar la transfuzia de sânge incompatibil. Liza eritrocitelor transfuzate ale donatorului apare la interacţiunea cu aglutininele alfa sau beta din

sângele recipientului. La transfuzia plasmei donatorului care conține aglutinine alfa sau beta de asemenea poate avea loc liza eritrocitelor recipientului.

În cazul alergiei medicamentoase, în urma asocierii substanțelor medicamentoase (de ex., sulfanilamidele) la eritrocite, granulocite sau trombocite, pe suprafața lor se formează complecși antigenici, care stimulează elaborarea anticorpilor specifici contra acestor celule, cu consecințe specifice – anemie, granulocitopenie, trombocitopenie.

10. 4. Reacții alergice tip III (reacții prin intermediul complexelor imune)

Mecanismul patogenetic comun pentru toate reacțiile alergice imediate de tipul III este interacțiunea antigenilor în liberă circulație cu anticorpii de asemenea în liberă circulație. Interacțiunea are loc în umorile organismului cu formarea de complecși imuni (antigen + anticorp), care de asemenea rămân suspendați în umori și circulă liber. În reacțiile fiziologice acești complecși sunt fagocitați de celulele sistemului macrofagal fiind astfel eliminați din organism.

Reacțiile alergice de tipul III devin patologice în cazul în care complecșii imuni nu sunt fagocitați în sânge și ei pătrund în țesuturi, unde activizează complementul, eliberează enzime lizozomale, activizează sistemul kalicrein – chininic. Mediator important al reacției de tipul III este bradikinina, care provoacă senzația de durere, spasmul musculaturii netede a organelor interne, dilată vasele sanguine și mărește permeabilitatea peretelui vascular, posedă acțiune chimiotactică. Histamina și serotonina secretate de mastocite și trombocite de asemenea au efecte patologice descrise mai sus. Anume aceste mecanisme realizează alterația celulară, care condiționează trecerea reacției fiziologice în patologică.

Complecșii imuni se pot forma local în conjunctiva ochiului, mucoasa tractului digestiv, mucoasa arborelui bronșic.

În *stadiul fiziopatologic* survin manifestările clinice dependente de organul în care are loc sedimentarea complexelor imune (peretele vascular, membrana bazală endotelială, spaţiul interstiţial al glomerulului renal, plămânii, pielea, creierul), de eliminarea mediatorilor şi dezvoltarea reacţiei inflamatoare acute cu toate manifestările acesteia – alteraţie, exsudaţie, proliferaţie.

Reacţiile alergice de tipul III stau la baza patogeniei multor boli: inflamaţia locală de tipul Arthus, alveolite alergice, alergia infecţioasă, boala serului, glomerulonefrita acută, vasculita alergică în lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, afecţiuni ale ţesutului conjunctiv şi alte boli autoalergice şi alergo-infecţioase.

10.5. Reacţii alergice tip IV (reacţiile alergice de tip întârziat)

Reacţiile alergice întârziate au la bază reacţii imune celulare (hipersensibilitatea celulară) şi se manifestă peste 24–36 de ore după contactul repetat cu antigenul specific. Esenţa patogeniei acestor reacţii este interacţiunea dintre antigen şi limfocitele T sensibilizate, care au pe suprafaţa membranei receptori specifici antigenului. Astfel, hipersensibilitatea de tip celular (întârziat) nu este altceva decât un proces imun celular de o intensitate exagerată – *reacţie imună celulară + alteraţia ţesuturilor*.

Reacţiile imune de tip celular apar la pătrunderea în organism a antigenului timus-dependent, atunci, când reacţiile imune umorale sunt ineficiente: la reşedinţa intracelulară a antigenului (de ex., în cazul în care germenele patogen este situat în celulele macroorganismului – micobacteria tuberculozei, brucela, listeria, histoplasma, fungi, virusuri). În alte cazuri, în calitate de antigen serveşte însăşi celula străină – bacterii, protozoare, fungi, grefa tisulară.

Hipersensibilitatea de tip întârziat se întâlneşte şi în cazurile în care antigenul se formează în însuşi organism (de ex., prin asocierea haptenului străin cu proteinele proprii, folosite ca suport proteic). Proprietăţile generale comune pentru toţi antigenii care suscită reacţii imune celulare (şi hipersensibilitate întârziată) sunt

corpuscularitatea, insolubilitatea, stabilitatea la scindare, persistenţa în organism.

Patogenia generală a reacţiilor alergice de tip întârziat include procese comune pentru toate tipurile de reacţii condiţionate de interacţiunea alergenului cu limfocitele T sensibilizate. Reacţiile alergice de tip întârziat parcurg aceleaşi stadii descrise pentru reacţiile alergice de tip imediat, cu unele deosebiri.

Stadiul imunologic al reacţiilor alergice de tip întârziat include următoarele procese:

1) pătrunderea primară a exoalergenului în organism sau formarea endoalergenului;

2) contactul alergenului cu celulele sistemului histiofagocitar sau cu alte celule antigen prezentatoare, procesingul alergenului şi prezentarea acestuia limfocitelor T;

3) activizarea limfocitelor T de către alergen – blasttransformarea, proliferarea şi formarea clonului imunologic de limfocite T activizate de antigen şi marcate cu receptori specifici pentru acesta;

4) sinteza de receptori specifici alergenului sensibilizant şi fixarea lor pe suprafaţa exterioară a membranei citoplasmatice; limfocitele, purtătoare de receptori specifici se numesc limfocite sensibilizate şi constituie substratul celular al reacţiilor alergice de tip întârziat.

Astfel, organismul sensibilizat se deosebeşte de cel nesensibilizat doar prin prezenţa limfocitelor T sensibilizate, pe a căror suprafaţă exterioară sunt fixaţi receptori specifici pentru alergen. După instalarea stării de hipersensibilizare, stadiul imunologic al reacţiilor hipersensibilităţii întârziate va fi reluat doar la administrarea repetată a aceluiaşi alergen; până atunci va dura starea de latenţă.

II. Stadiul patochimic demarează la interacţiunea alergenului specific cu limfocitul sensibilizat şi se traduce prin eliberarea, activizarea sau sinteza de mediatori ai alergiei întârziate – limfokine, factori chimiotactici, factorul inhibitor al migraţiei macrofagilor, limfotoxine, interferoni ş. a.

III. În stadiul fiziopatologic se desfăşoară procese patologice caracteristice pentru reacţiile alergice de tipul IV, determinate de:

• acţiunea citopatogenă directă a limfocitelor-T sensibilizate, care sfârşeşte cu dezintegrarea celulei marcate cu antigen străin, fără participarea complementului;

• limfotoxinele care alterează membrana celulară în mod nespecific;

• enzimele lizozomale, secretate preponderent de macrofagi şi care exercită în special efect proteolitic;

• reacţia inflamatoare indusă de mediatorii stadiului patochimic şi de leziunile celulare.

Hipersensibilitatea celulară stă la baza multor boli infecţioase cronice (tuberculoză, lepră, sifilis), infecţii virale (variolă, rugeolă), boli micotice (candidoză, dermatomicoză, actinomicoză), invazii parazitare (coccidioză, histoplasmoză, leişmanioză, şistosomoză), sarcoidoză, boli alergo-infecţioase, boli autoimune (tireoidită autoimună), reacţiei de rejet a transplantului.

Exemplu clasic de reacţie alergică celulară tip IV poate servi reacţia diagnostică la administrarea subcutană a tuberculinei, care constă în următoarele. La inocularea intracutană a tuberculinei pacientului cu tuberculoză (sensibilizat de micobacterii şi din această cauză posesor de hipersensibilitate faţă de produşii vitali ai micobacteriei) peste 48–72 de ore în locul inoculării se dezvoltă un proces inflamator proliferativ sub formă de papulă cu necroză în centru. Papula constă din limfocite, monocite, macrofagi tisulari.

O altă formă de hipersensibilitate celulară este reacţia de rejet a alo- sau xenotransplantului.

Dermatita de contact survine la acţiunea locală asupra pielii a unor substanţe, precum sărurile de crom şi nichel, coloranţii pentru păr, neomicină. Aceste substanţe pătrund în piele, unde se asociază cu antigenii proprii (probabil, celulele dendritice, care şi efectuează procesingul antigenului), formând autoantigenii combinaţi – aceştea şi declanşează hipersensibilitatea celulară sub forma dermatitei de contact.

10. 6. Reacţii alergice tip V

Aceste reacţii din punct de vedere imunologic sunt asemănătoare cu reacţiile de tipul II citotoxice: la baza patogeniei lor stă interacţiunea anticorpilor din umori (în liberă circulaţie) cu antigenii fixaţi pe membrana celulelor proprii. Diferenţa constă în faptul că antigenii celulari prezintă receptori pentru hormoni sau pentru alţi stimuli informaţionali, iar efectul final al interacţiunii receptorului celular cu anticorpii antireceptori nu este citoliza, ci stimularea funcţiei specifice a celulei la fel ca şi la acţiunea hormonului respectiv. Încă o particularitate a acestor reacţii este lipsa proceselor patochimice, acestea fiind înlocuite cu avalanşa de procese intracelulare iniţiate de excitarea receptorului şi mediate de sistemul de mesageri secunzi intracelulari (cAMP, cGMP) .

Celulele purtătoare de antigene (receptori) pot fi limfocitele B, macrofagele, ovocitul, tireocitele. Interacţiunea anticorpilor cu receptorii membranari activizează adenilatciclaza, sinteza de AMP-ciclic şi dezlănţuie reacţii specifice pentru celula activată: blasttransformarea limfocitelor B, fagocitoza de către macrofag, mitoza ovocitului, sinteza şi secreţia hormonilor tiroidieni de către tireocit. După un atare scenariu se dezvoltă hipertireoza autoimună (boala Graves), când anticorpii stimulatori activează receptorii pentru tireotropină de pe tireocite, stimulând sinteza şi secreţia în exces de hormoni tiroidieni.

10.7. Reacţii autoimune (autoalergice)

Capacitatea sistemului imun de a distinge antigenul "propriu" şi "străin" este una din caracteristicile sale esenţiale. Printre populaţiile celulare, care mediază această discriminare, rolul major revine limfocitelor T care recunosc proteinele antigenice în asociere cu complexul major de histocompatibilitate (MHC). Ele reacţionează la peptidele străine asociate la MHC propriu sau la antigenii complexului MHC străini în asociere cu peptide proprii sau străine, dar nu şi la peptidele proprii asociate cu moleculele MHC proprii.

Autoimunitatea (autoalergia) reprezintă o reacţie imună de tip umoral sau celular declanşată contra propriilor antigeni. Deoarece reacţiile decurg cu distrucţia propriilor ţesuturi, aceste reacţii se mai numesc *autoagresive.* Autoimunitatea poate fi definită ca o reacţie imunologică patologică desfăşurată contra antigenilor din componenţa propriului corp. În aceste reacţii antigenii sunt denumiţi *autoantigeni*, anticorpii – *autoanticorpi*, reacţia imună – *autoimună.*

Cauzele generale ale autoimunităţii sunt proprii antigeni, din componenţa structurilor organismului. Antigenii, care provoacă mai frecvent autoalergia, sunt: tireoglobulina (boala respectivă autoimună se numeşte tireoidita Hashimoto), microzomii şi antigenii tireocitelor (mixedemul primar), receptorii pentru tireotropină de pe membrana tireocitelor (tireotoxicoza), factorul antianemic intrinsec Castle (anemia pernicioasă), antigenii mucoasei intestinale (colita ulceroasă), imunoglobulinele A (artrita reumatoidă), acidul dezoxiribonucleic (lupus eritematosus) ş. a.

La baza patogeniei reacţiilor autoimune stau mecanisme caracteristice şi pentru reacţiile fiziologice – reacţiile imune umorale şi celulare asociate cu fenomene distructive şi inflamatoare, caracteristice pentru reacţiile alergice. Efectul patogen poate fi realizat de anticorpi (reacţii citotoxice tip II sau V), de complecşii imuni (reacţii alergice de tipul IV), de limfocitele sensibilizate (reacţii întârziate – tipul IV). Momentul central al patogeniei autoalergiei constă în pierderea toleranţei fiziologice faţă de antigenele proprii, în urma cărui fapt antigenele "self" (proprii) devin pentru sistemul imun "non-self" (străine), contra cărora organismul declanşează atacul imunologic orientat spre eliminarea acestui pseudo-non-self.

Bolile autoimune pot avea mai multe mecanisme patogenice:

a) lipsa toleranţei imunologice faţă de unii antigeni normali organospecifici care se dezvoltă în ontogeneză în izolare de sistemul imun (ochiul, creierul, testiculele ş.a.). Atât timp cât barierele rămân impenetrabile, contactul sistemului imun cu aceşti antigeni este imposibil, deoarece nici antigenii nu ies în circulaţia sis-

temică, nici celulele imunocompetente, care le-ar putea depista, nu pătrund în organ. Din această cauză și reacția imună (alergică) nu se declanșează. În acest caz de leziune a acestor bariere, antigenii organospecifici nimeresc în mediul intern unde sunt depistate de limfocitele clonului respectiv ca străine și contra acestora sunt declanșate reacții imune (alergice) – oftalmita alergică, encefalita, orhita ș. a. ;

b) deficiența T-supresorilor; toleranța fiziologică față de antigenii proprii este asigurată și de funcția limfocitelor T supresori, care inhibă blasttransformarea, proliferarea limfocitelor B, transformarea acestora în plasmocite și ulterior sinteza și hiperproducerea de anticorpi față de antigenii proprii. În lipsa sau micșorarea T-supresorilor devine posibilă reacția imunologică la propriile antigene ;

c) reacția încrucișată a antigenilor; un rol important în declanșarea procesului imun îl are și antigenitatea încrucișată ce poate exista între unii Ag virali, microbieni și anumiți autoantigeni. Astfel de cross-reacții pot exista între virusul hepatitei B și unii Ag ai mielinei, între virusul Epstein-Barr și fragmentul Fc ale Ig umane sau sinoviale. În toate aceste cazuri Ac elaborați ca răspuns la infecția virală sau microbiană interacționează și cu structurile proprii organismului, determinând astfel alterația țesuturilor proprii;

d) modificarea structurii autoantigenilor; sub acțiunea razelor ionizante, temperaturii ridicate, microbilor, virusurilor, unor medicamente are loc denaturarea antigenilor proprii, față de care organismul în ontogeneză a elaborat toleranță.

Sindromul Sjögren primar este o afecțiune sistemică autoimună cronică caracterizată prin infiltrarea limfocitară și leziunea glandelor exocrine salivare și lacrimale, conducând la xerostomie și xeroftalmie. Actualmente sindromul Sjögren este o entitate nozologică de sine stătătoare. În aproximativ 60 % din cazuri el se dezvoltă cu alte boli autoimune: lupusul eritematos, sclerodermia, artrita reumatoidă, tireoidita Hachimoto ș. a. (sindromul Sjögren secundar). La baza imunopatogeniei acestui sindrom stă răspunsul

imun patologic față de unii antigeni modificați, posibil la acțiunea virusurilor (retrovirusuri) sau autoantigenilor rezultați prin acțiunea virală asupra structurilor autologe.

Mecanismul patogenic rezidă în două fenomene autoimune principale: infiltrarea cu limfocite a glandelor exocrine și hiperreactivitatea limfocitelor B. În mucoasa cavității bucale apar focare de infiltrație cu limfocite B, T-helper CD4 cu caractere da activare, precum și epiteliu glandular cu o supraexpresie a moleculelor HLA II, ceea ce determină posibilitatea lor de a îndeplini funcția de celule prezentatoare de antigen (macrofagele și celulele NK sunt foarte rare). Glandele salivare sunt infiltrate cu limfocite, plasmocite, ceea ce condiționează intensificarea proliferării țesutului conjunctiv. Scade activitatea secretorie a glandelor salivare submucoase. Se dezvoltă xerostomia.

Dereglările menționate determină uscăciunea mucoasei marginale (roșii) și a comisurilor buzelor. Apare senzația de arsură și durere la masticație, se dereglează deglutiția, scade sensibilitatea gustativă, apare hiperestezia țesuturilor dure ale dintelui. Se dezvoltă procese atrofice ale mucoasei bucale: subțierea, atenuarea reliefului lingual, atrofia papilelor limbii, se asociază infecțiile microbiene strepto-stafilococice și fungice *(Candida albicans* – la copii). Treptat apare parotita, se dezvoltă caria cu pierderea rapidă a dinților. O particularitate a cariei este localizarea procesului carios nu numai în locurile tipice (regiuni concave ale dinților), dar și în locuri cariorezistente (regiuni netede, convexe, marginea tăietoare a dinților).

Afectarea parodonțiului se caracterizează prin resorbția locală a țesuturilor parodonțiului la acțiunea factorilor traumatici locali (proteze dentare, coronițe artificiale ș. a.).

Tulburările gastrointestinale sunt determinate de dezvoltarea proceselor distrofice, atrofice și degenerative în mucoasa stomacului și a intestinului. Scade secreția sucului gastric. Atrofia celulelor parietale ale glandelor fundice determină apariția aclorhidriei, soldată cu hipoaciditate sau anaciditate gastrică. Concomitent se dezvoltă flora patogenă în stomac, se intensifică procesele de

putrefacţie, fermentaţie, scade digestia stomacală (se micşorează activitatea pepsinei), se dereglează digestia şi absorbţia intestinală.

Afecţiunile ochiului se caracterizează prin xeroftalmie, scăderea lacrimaţiei, prurit, fotosensibilitate, poate apărea keratoconjunctivita uscată.

Terapia patogenetică a reacţiilor alergice se bazează pe următoarele principii :

1) evitarea contactului repetat cu alergenul sensibilizant, ceea ce menţine reacţia alergică în faza latentă;

2) hiposensibilizarea specifică prin administrarea abundentă a alergenului specific. Astfel se stimulează sinteza de imunoglobuline G (anticorpi blocanţi), care fixează antigenul din circulaţie, îl blochează încă până la contactul acestuia cu imunoglobulinele fixate pe celule, preîntâmpinând astfel interacţiunea cu IgE;

3) inhibiţia sintezei de IgE prin imunosupresie (de ex., terapia cu glucocorticoizi);

4) stabilizarea mastocitelor prin blocarea receptorilor membranari, ceea ce preîntâmpină activizarea şi degranularea acestora (de ex., cu cromoglicat de potasiu);

5) inhibiţia sintezei de mediatori chimici ai anafilaxiei (de ex., prin administrarea antiinflamatoarelor nesteroide, care inhibă calea ciclooxigenazică de sinteză a prostaglandinelor);

6) blocada structurilor reactive sensibile la acţiunea mediatorilor anafilaxiei (antihistaminice, antiserotoninice, antagonişti ai leucotrienelor);

7) micşorarea tonusului structurilor reactive la acţiunea mediatorilor anafilaxiei (colinoblocatori, adrenomimetice);

8) tratament simptomatic – menţinerea presiunii arteriale, stabilizarea permeabilităţii vaselor, lichidarea hipoxiei.